FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961 N° .....

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'État)

par

BOYER Denise née VIOLETTE

Née le 1er Novembre 1930 à Nantes (L.-Atl.)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Janvier 1961

Titre

LES AVANTAGES PRATIQUES D'UN ANTICOAGULANT MODERNE " LA WARFARINE "

Président :

M. le Professeur M. MOUQUIN

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

* * *

Année 1961 N°

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

* * *

par

BOYER Denise née VIOLETTE
Née le 1er Novembre 1930 à Nantes (L. Atl.)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Janvier 1961.

* * *

Titre

LES AVANTAGES PRATIQUES D'UN ANTICOAGULANT MODERNE " LA WARFARINE ".

* * *

Président :

M. le Professeur M. MOUQUIN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

A M E S P A R E N T S

A M O N M A R I

* * *

A notre Président,

Monsieur le Professeur M. MOUQUIN

Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu accepter la Présidence

de cette modeste étude.

* * *

A Monsieur le Docteur A. RAVINA,

- Médecin des Hôpitaux
- Officier de la Légion d'Honneur

qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude pour l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver à l'Hôpital BEAUJON

* * *

Au Docteur R. SAUVAN,

- Ancien interne des Hôpitaux de Paris
- Chef de clinique à la Faculté
- Assistant à l'Hôpital BROUSSAIS

dont les conseils nous ont été si utiles.

* * *

A Monsieur le Docteur ELOY

qui nous a inspiré cette thèse et dont

les conseils nous ont été précieux.

* * *

LES AVANTAGES PRATIQUES D'UN ANTICOAGULANT MODERNE

LA WARFARINE (*)

L'intérêt considérable de la médication anticoagulante dans de nombreuses affections cardiovasculaires n'est plus à démontrer.

LES SUBSTANCES ANTICOAGULANTES

Les substances anticoagulantes sont de deux types :

- Il s'agit d'une part de l'héparine, produit naturel constitutif des tissus animaux ; on a montré qu'elle agissait in vitro à de faibles concentrations. Son mécanisme d'action se situe à deux points différents : d'abord comme antithrombine immédiate, qui intervient sur le troisième temps de la coagulation, c'est-à-dire la transformation du fibrinogène en fibrine ; mais aussi, comme antithromboplastine intervenant sur le premier temps de la coagulation, c'est-à dire l'activation de la prothrombine en thrombine.

Son utilisation en clinique est possible car elle a une action anticoagulante lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse ; mais cette action immédiate est également passagère ce qui rend nécessaire, pour obtenir une action anticoagulante intéressante en clinique, soit la répétition des injections intraveineuses, soit la mise en place d'une perfusion.

.../...

(*) spécialisée sous le nom de COUMADINE (Laboratoires TORAUDE).

Ces impératifs diminuent donc grandement son intérêt pratique, puisqu'on recherche le plus souvent une action prolongée.

- D'autre part, un deuxième type de substance anticoagulante est représenté par les antivitamines K, dont le dicoumarol est le chef de file.

Leur structure chimique est voisine de la vitamine K. On sait que cette dernière est nécessaire au niveau du foie, afin que puisse s'y effectuer la synthèse de la prothrombine et aussi celle de la proconvertine (facteur VII de Owren). L'introduction de dicoumarol dans l'organisme agit par un mécanisme de compétition structurale avec la vitamine K au niveau du foie : ce qui a pour effet de bloquer la synthèse de la prothrombine, phénomène essentiel. Plus accessoirement, le déficit en vitamine K empêche également la synthèse hépatique de la proconvertine. Récemment, on a montré que les antivitamines K déprimaient également la synthèse de deux autres facteurs de la coagulation :

- le facteur de Stuart-Power (ou facteur XI),
- le facteur antihémophilique B. (ou facteur X)
- (I2,32,75).

Aussi, l'hypocoagulabilité obtenue par le dicoumarol et les substances analogues est-elle une hypocoagulabilité indirecte, liée essentiellement au déficit en prothrombine.

Les substances anticoagulantes de type dicoumarol présentent des avantages considérables : essentiellement leur facilité d'absorption car la voie est orale, et leur action prolongée, laquelle permet seule l'installation d'un

.../...

traitement au long cours.

Mais leur emploi entraîne à la fois des servitudes et des dangers :

d'une part, l'effet hypocoagulant recherché ne s'installe qu'après un temps de latence de l'ordre de soixante douze heures, ce qui s'explique aisément du fait que l'organisme utilise pendant ce délai la prothrombine circulante et de réserve.

D'autre part, il existe un danger majeur : le fait que l'utilisation de doses trop fortes n'entraîne le blocage de la totalité de la vitamine K, c'est-à-dire l'arrêt complet de la synthèse hépatique de la prothrombine. En l'absence totale de prothrombine, le sang devient alors incoagulable et l'on a crée une diathèse hémorragique dont l'évolution peut être grave.

Dangereuse sans une surveillance suffisante, l'utilisation de ces anticoagulants est donc subordonnée en pratique à l'association d'un contrôle biologique de la coagulation. De nombreux tests de contrôle de la crase sanguine peuvent être utilisés, mais en pratique et malgré leurs imperfections, la majorité des cliniciens utilisent deux d'entre eux :

- Le test de résistance de l'héparine (84): il consiste à mesurer le temps de coagulation du plasma mis en présence de diverses quantités d'héparine, et de comparer ces temps avec ceux d'un plasma témoin.

Ce test permet une étude globale de la coagulation, réalisant un véritable temps de coagulation "au ralenti" ; c'est avant tout un test qui permet de juger de l'efficacité du traitement : il renseigne sur l'importance de l'effet

.../...

hypocoagulant recherché.

On peut encore exprimer ce test par un chiffre simple "l'indice de coagulation" (I.C.) : c'est le rapport du temps de coagulation du témoin en temps de coagulation du malade pour une quantité équivalente d'héparine (par exemple une unité).

- Un autre test d'apparition plus récente semble d'un intérêt considérable car il permet aussi une étude globale de la coagulation : le thromboélastogramme ; mais le fait que peu de laboratoires soient équipés des appareils nécessaires, limite encore son utilisation courante.

- La mesure de l'activité de prothrombine laquelle est donnéd par le Temps de Quick (67) : c'est le temps de coagulation d'un plasma oxalaté en présence d'un excès de calcium et de thromboplastine.

Grâce à un tableau de corrélation, on a coutume de rapprocher ce temps au temps de Quick normal et alors de l'exprimer en % : c'est le taux de prothrombine (T.P.). Ce test rend compte de l'abaissement de la prothrombine et de la sensibilité du mécanisme thrombinoformateur au médicament: c'est un test"de sécurité". On admet, en effet, qu'on ne saurait tolérer un abaissement du taux de prothrombine au-dessous d'un certain pourcentage sans risquer d'accidents hémorragiques : IO% semble être la limite extrême.

Donc, on est astreint à un contrôle biologique systématique par des prises de sang répétées : on utilise ces deux tests qui donnent des renseignements à la fois différents et complémentaires, l'un témoignant de l'efficacité du traitement, l'autre jetant l'alarme lorsqu'on abaisse la prothrombine à un taux dangereux.

.../...

Ainsi, les anticoagulants, pour ne pas être dangereux, doivent être administrés sous un contrôle rigoureux, ce qui n'en constitue pas la moindre servitude. Ce contrôle est d'autant plus impératif que la sensibilité du complexe thrombinoformateur, mis en présence d'antivitamines K, est très variable d'un sujet à l'autre, et la dose nécessaire pour un certain abaissement de prothrombinémie est peu prévisible.

Ce rappel schématique de l'action des anticoagulants nous permet de replacer dans son cadre théorique notre expérience personnelle. Nous nous proposons, en effet, de reporter notre expérience d'une autre antivitamine K : la Warfarine.

LE PRODUIT UTILISE

Il s'agit du dérivé sodique de la 3 (α(diphényl β acétyl-éthyl-) 4 - hydroxycoumarine, synthétisée à l'Université de Wisconsin en 1942 par K.P. Link (33, 39, 40, 81), c'est un anticoagulant de type antivitamine K.

Produit très soluble dans l'eau, son administration peut être intraveineuse, intramusculaire, rectale et orale (25,54).

Nous n'avons employé, pour des raisons de commodité, que la voie orale : comprimés sécables dosés à 10 mg.

.../...

LES CONDITIONS DE NOTRE EXPERIENCE

Notre expérience personnelle repose sur 32 malades, mais ce "matériel d'observation" est éminemment électique :

- En effet, huit furent traités dans le service de notre Mâitre le Docteur A. RAVINA à l'hôpital BEAUJON, et par conséquent sous une surveillance clinique et biologique "idéales" : soit, en général, l'utilisation systématique du contrôle biologique (TP et TRH) avant tout traitement, puis bihebdomadaire, plus espacé ensuite.

- Vingt-quatre furent traités par nous au cours de remplacements de longue durée à Paris et en province. C'est dire que nous nous sommes trouvés dans des conditions beaucoup moins "confortables" : surveillance clinique épisodique, contrôle hématologique réduit au maximum indispensable : après le démarrage d'un traitement standard bien souvent nous avons dû nous contenter d'un contrôle biologique au cinquième jour du traitement, puis d'un second seulement une semaine plus tard.

Au moment de la prescription, nous avons évidemment ajouté les recommandations habituelles : surveillance des urines, alerte en cas d'épistaxis, hématurie, gingivorragie ou tout signe anormal.

Notre expérience, dans ces conditions moins favorables, nous semble particulièrement intéressante à rapporter, parce que ces conditions sont précisément le lot des praticiens de médecine générale. (I6,25).

.../...

Nous insistons sur le fait que l'indication du traitement anticoagulant était formelle dans les vingt-quatre cas que nous rapportons dans cette catégorie. Nous avons dû, par conséquent, administrer des doses relativement importantes en Warfarine, afin d'obtenir une hypocoagulabilité franche et nous avons été frappés par la facilité de posologie, la régularité d'action clinique et biologique, et l'absence quasiment totale d'accidents hémorragiques au cours de l'utilisation de ce produit.

Avant de tirer des conclusions, nous devons détailler quelques uns de ces cas.

* * *

.../...

I. LES MALADES HOSPITALIERS

Obs. I : C... Marcel 58 ans. Traité à l'Hôpital BEAUJON pour artérite des membres inférieurs.

- Histoire clinique :

  Début des troubles remontant à 8 ans ; opéré 2 ans auparavant d'une sympathectomie lombaire bilatérale, entraînant une amélioration fonctionnelle transitoire pendant un an.

- Bilan d'entrée :

  Reprise des douleurs, beaucoup plus violentes depuis quelques semaines, entraînant l'insomnie. Sujet pléthorique, fros fumeur. Troubles trophiques importants des membres inférieurs, mais surtout il existait au niveau du gros orteil gauche une zone cyanique, froide, insensible, débordant la base de l'orteil. Absence de pouls aux artères poplitées, pédieuses et tibiales postérieures des deux côtés.

  Oscillométrie : arrêt quasi complet au niveau des poplitées.

- Conduite du traitement

  Warfarine = 2,1,1,1...

  Médications associées : vasodilatateurs classiques

- Contrôles biologiques : (voir courbe n°I)
  - avant tout traitement
  - puis bihebdomadaire

.../...

- Résultats biologiques (voir courbe n° I)

La courbe montre qu'on obtient rapidement l'abaissement souhaité au taux de prothrombine et que celui-ci reste stable entre des limites convenables.

L'abaissement de l'IC est parallèle, un peu retardé, ce qui s'explique peut-être par la tendance hypercoagulante dont témoigne le test de RH, fait avant tout traitement ; là aussi, l'abaissement de l'IC est stable et se tient dans les limites souhaitées.

- Résultat clinique :

Difficile à apprécier du fait de l'administration associée des vasodilatateurs, mais l'état global fut indiscutablement amélioré : d'une part, sur la diminution des douleurs nocturnes ; d'autre par, sur la diminution de la surface de la zone ischémiée au niveau du gros orteil.

A la sortie du malade on institua un traitement d'entretien : Warfarine ½ comprimé chaque jour, sous contrôle bimensuel.

I°	contrôle	TP	30%	IC	0,7
2°	"	TP	40%	IC	0,7
3°	"	TP	40%	IC	0,9
4°	"	TP	60%	IC	0,7

La continuité de l'abaissement des TP, malgré qu'on ait diminué les doses de moitié, montre combien l'action de la Warfarine est prolongée. Pendant toute cette période l'amélioration fonctionnelle persiste. Il n'y eut aucun incident thérapeutique.

.../...

Obs. 2 : Monsieur N... Charles, 70 ans. Traité à l'hôpital BEAUJON pour infarctus du myocarde.
Dans les antécédents : a déjà présenté un infarctus en I955.

Nouvel infarctus en Juin I959 qui entraîne l'installation d'un traitement anticoagulant. On donne au malade de l'éthyldicoumarol : 600 mg le premier jour, 300 mg les jours suivants. Quatre tests biologiques de contrôle montrent (voir courbe N°2) qu'au bout d'une semaine, le taux de prothrombine est pratiquement inchangé, de même que la tendance hypercoagulante. On décide de doubler les doses : 600 mg chaque jour.

Au bout d'une nouvelle semaine, force est de conclure à un double échec : biologiquement, le taux de prothrombine reste encore voisin de I00%. Cliniquement, apparaissent de nouvelles douleurs précordiales notamment nocturnes, cependant sans modifications nouvelles à l'électrocardiogramme : c'est le cas rare de l'échec vrai d'un anticoagulant buccal.

On propose alors la Warfarine à raison de : 30 mg le Ier jour, puis 20 mg par jour. Les résultats biologiques sont spectaculaires, puisque très rapidement on abaisse la prothrombine entre les limites optima, l'abaissement parallèle de l'indice de coagulabilité étant tout aussi satisfaisant.

Sur le plan clinique, certes, il faut faire la part des médications associées (vasodilatateurs coronariens,) mais le malade fut très amélioré dans son état fonctionnel dès que l'hypocoagulabilité fut obtenue.

.../...

Le malade sort au bout de 45 jours avec un traitement d'entretien quotidien de IO mg de Warfarine.

Obs. 3: Monsieur B... Jean 60 ans : c'est un gros fumeur, soigné de longue date pour une insuffisance cardiaque débutante et une artérite de surcharge des membres inférieurs.

Il entre pour une poussée aiguë d'artérite au niveau du membre inférieur gauche avec fièvre, augmentation de la V.S.

Le traitement de départ associe d'une part une perfusion d'héparine : 500 mg le premier jour, 300 mg le second jour. D'autre part, l'administration de WARFARINE : 20 mg le premier jour, puis IO mg quotidiens à partir du 2ème jour. De plus, les infiltrations intrafémorales de Procaïne furent associées : quotidiennement les premiers jours, plus espacées ensuite.

Les résultats furent en tous points excellents, biologiquement, on obtint une hypercoagulabilité satisfaisante (courbe N°3). Cliniquement : normalisation de la courbe de la T, de la V.S., disparition des douleurs, de l'oedème.

Au bout de 3 semaines, le malade se trouve dans son état antérieur : une artériographie fut alors faite qui montra les lésions dégénératives disséminées sur l'arbre artériel.

Une remarque est à faire : c'est l'absence de tout incident thérapeutique, alors que des infiltrations fémorales furent pratiquées, même au moment où la tendance hypocoagulante était très nette.

.../...

Obs. 4 : Monsieur B... André 63 ans, malade pléthorique, gros fumeur, ancien gazé pulmonaire. Quatre ans avant avait déjà été hospitalisé pour un oedème bilatéral des membres inférieurs ; celui-ci avait entraîné une phlébographie puis une exploration chirurgicale du Scarpa gauche, suivie d'une sympathéctomie périartérielle.

Entré dans le Service pour une traînée de lymphangite et un ulcère variqueux du membre inférieur gauche.

- Traitement =

(Warfarine : 10 mg quotidiens
(Hormone somatotrope

On obtient un abaissement à la fois insuffisant et très lent de la prothrombinémie (voir courbe N°4) (on montrera plus tard au contraire de l'intérêt d'une dose de charge).

Il est donc nécessaire de recourir à des doses plus importantes 20 mg. Ces doses entraînent en 5 jours un abaissement de la prothrombine au-dessous de 10 %. Il est remarquable qu'aucun incident hémorragique ne soit survenu ; un culot urinaire pratiqué ce jour n'a pas montré d'hématurie microscopique. Il n'y eut pas d'utilisation de la vitamine K. L'arrêt du traitement permit la remontée du taux de prothrombine, dès le lendemain, dans les limites convenables.

Ensuite la continuation du traitement à raison de 10 mg a permis de rester dans les limites idéales.

Nota : Cette observation rejoint les conclusions données ultérieurement sur l'intérêt des doses de charge (49,50): outre le raccourcissement du temps de latence, une dose de charge semble diminuer la dose nécessaire d'un traitement d'entretien efficace.

.../...

Obs. 5 : Madame P... cinquante et un ans.
Entrée le 9 Janvier I959 pour phlébite du membre inférieur droit.

C'est une malade obèse présentant une lithiase vésiculaire porteuse de volumineuses varices des deux membres inférieurs et ayant présenté depuis I954 des phlébites à bascule répétées. De plus, depuis cette date, ulcère variqueux droit résistant aux traitements généraux et locaux.

-Traitement :

Ethyldicoumarol : 900 mg le Ier jour,
600 mg le second, 300 mg les autres jours.

Phénylbutazone : 2 suppositoires chaque jour.

En quelques jours, le taux de prothrombine s'abaisse autour de 25% et une amélioration clinique se dessine (courbe N°5). Au bout de trois semaines, on a fixé à 300 mg quotidiens la dose d'entretien d'Ethyldicoumarol. Bien que l'amélioration clinique soit incomplète, la malade sort avec un traitement ambulatoire.

Elle revient le I6 Février pour hématurie abondante et gingivorragies. Le taux de prothrombine est à moins de I0%. Elle est donc hospitalisée et traitée par la vitamine K1 : en deux jours, le taux est remonté à 65%. Mais il persiste un oedème très douloureux du membre inférieur droit. On décide alors un traitement à la Warfarine : 30 mg le Ier jour, 20 mg le 2ème jour, I0 mg les jours suivants.

Le troisième jour, le taux de prothrombine est à 35%. On donne alors alternativement:

I comprimé trois jours de suite
3/4 de comprimé les trois jours suivants.

.../...

Cependant, à ce moment, la malade accuse la Warfarine d'être la cause de troubles digestifs : douleurs épigastriques vagues, deux vomissements.

Malgré qu'on puisse aussi bien interpréter ces troubles comme des manifestations biliaires, son insistance nous oblige à la remettre à l'Ethyldicoumarol : 300 mg par jour. Le taux plafonne alors autour de 80%.

Force est donc de revenir à la Warfarine : 20, I0 puis 7,5 mg, parfaitement bien tolérée cette fois. Excellent résultat sur le plan biologique ; la prothrombine restant constamment entre 20 et 40%. Sur le plan clinique, l'état des membres inférieurs est alors devenu tout à fait satisfaisant.

A la sortie de la malade un traitement d'entretien est institué : 7,5 mg quotidiens de Warfarine. La malade est suivie cliniquement et biologiquement deux fois par mois. Et l'amélioration est confirmée.

Il est intéressant de noter que deux avulsions dentaires furent faites à notre insu sans incident thérapeutique.

Obs. 6 : Madame L... 58 ans,
hospitalisée pour un oedème du membre inférieur gauche. Outre de volumineuses varices, de longue date, un antécédent important : annexectomie pour cancer de l'ovaire deux ans auparavant. Le diagnostic restera hésitant entre une phlébothrombose et un oedème par compression pelvienne.

- Traitement :
  Warfarine : 20 puis I0 mg
  Phénylbutazone : 500 mg

.../...

- Excellent résultat biologique et amélioration clinique considérable.

- Mais le I4ème jour survient une metrorragie importante. Pourtant, deux jours auparavant, le taux de prothrombine était à 25%, l'indice de coagulabilité au voisinage de 0,5. Suppression de la Warfarine et de la phénylbutazone. On donne 40 mg de Vitamine K1 en une fois. Le lendemain, pas de Warfarine. Le surlendemain 5 mg. Les jours suivants on reprend la dose antérieure : I0 mg.

  Dès lors, résultats excellents en tous points : l'hypothrombinémie est stable et l'amélioration clinique confirmée. La malade sort au 45ème jour, en bon état avec un traitement ambulatoire.

  Cet incident hémorragique surprenant, alors que l'action hypocoagulante restait dans les limites convenables, soulève deux hypothèses :

  - l'existence de lésions locales : mais celles-ci n'ont pu être mises en évidence au cours d'examens ultérieurs ;

  - surtout le rôle favorisant de la phénylbutazone associée : il semble capital ; en effet, la reprise ultérieure du traitement à la Warfarine à des doses identiques et avec un résultat biologique identique, mais alors qu'on avait supprimé la phénylbutazone, a été parfaitement bien tolérée.

.../...

Obs. 7 : Monsieur R... Charles, 48 ans, représentant de commerce. Hospitalisé pour des douleurs précordiales subintrantes.

- 4 ans auparavant fut déjà hospitalisé pour un infarctus du myocarde, lequel avait laissé une discrète séquelle sur l'électrocardiogramme. Depuis, avait repris une activité professionnelle normale et négligé toute surveillance.

- Entre dans le Service le 2 Avril I959 pour des douleurs précordiales de type angineux, incessantes depuis 36 h., résistant à la trinitrine. Un électrocardiogramme pratiqué d'urgence montre des altérations d'ischémie coronarienne, mais sans nécrose.

- Traitement :

Perfusion d'héparine : 600 mg le Ier jour,
400 mg le 2ème "
400 mg le 3ème "

Warfarine : 20 mg les deux premiers jours,
I0 mg les jours suivants.

Enfin, outre le repos absolu, théophylline, phénobarbital, pentanitrine.

- Résultat biologique excellent (voir courbe N°7). Le résultat clinique fut remarquable par son parallélisme : certes, il faut faire la part des médications associées, mais les précordialgies disparurent dès l'installation d'une hypocoagulabilité. Les E.C.G successifs ont montré la disparition progressive des anomalies ; il n'y eut pas de nécrose électriquement identifiée.

.../...

- Après 40 jours d'hospitalisation, le malade sort avec un traitement ambulatoire : 7,5 mg quotidiens de Warfarine. Suivi 2 fois par mois pendant 4 mois ; la stabilité clinique et biologique est confirméd.

Obs. 8 : Madame BA... Sidonie, 66 ans.
Diabète découvert 4 ans auparavant et bien équilibré avec les sulfamides hypoglycémiants.

- Entre dans le Service pour artérite diabétique des membres inférieurs : les douleurs à type de claudication intermittente apparues depuis 2 ans sont devenues si vives qu'elles interdisent quasiment toute activité. A l'examen, outre des troubles trophiques banaux, aplatissement des tracés d'oscillométrie, à partir des poplitées. Glycémie : I,20. Cholestérol : 2,80.

- Traitement : outre les sulfamides hypoglycémiants que l'on continue, on essaie successivement : la phénylbutazone, différents vasodilatateurs de synthèse l'acide nicotinique, la papavérine, les salycilés, les infiltrations intra-artérielles : sans succès.

- On institue alors un traitement anticoagulant à la Warfarine : 20 mg quotidiens. Dès le 3ème jour, la malade ressent une nette amélioration de ses douleurs notamment nocturnes ; le taux de prothrombine est à 28%, l'indice de coagulabilité à 0,5. La dose d'entretien est fixée à I0 mg et pendant 3 semaines, l'amélioration fonctionnelle persiste, allant de pair avec l'hypocoagulabilité biologique.

- Elle sort avec un traitement ambulatoire : alternativement I0 et 5 mg de Warfarine. Pendant 2 mois elle est suivie régulièrement.

.../...

- Puis, par négligence, elle abandonne tout traitement. Un mois plus tard, reprennent les douleurs. En consultation, nous instituons donc à nouveau un traitement anticoagulant à la Warfarine. Dès que l'hypocoagulabilité est installée, la malade observe à nouveau une amélioration fonctionnelle.

Telles sont les huit observations que nous avons détaillées, à propos de notre expérience hospitalière.

Soit : 2 infarctus du myocarde
3 artérites des membres inférieurs
2 phlébites
I oedème des membres inférieurs avec lymphangite.

- Selon le sexe : 5 hommes et 3 femmes
- Selon l'âge : en moyenne 59 ans, le plus âgé : 70 ans
le plus jeune : 48 ans.

Malgré le nombre réduit de ces observations, et outre l'intérêt particulier que présentent certaines d'entre elles, nous en avons tiré les enseignements suivants : dans le cadre des anticoagulants, la Warfarine nous semblait particulièrement maniable. Nous avions l'impression de posséder là une antivitamine K d'action particulièrement douce et régulière. En particulier, compte tenu, de variétés importantes dans l'âge, la taille, le poids, l'état viscéral de nos malades, nous avions retenu combien voisines semblaient être les doses efficaces. Enfin, par deux fois (Obs. 2 et 5) la Warfarine avait fait la preuve de son efficacité, après échec d'un autre anticoagulant.

II - LES MALADES DE VILLE

C'est dans ces conditions que nous fûmes amenés à effectuer des remplacements de longue durée en province et en banlieue parisienne : 8 mois au total.

Il était dès lors bien naturel que nous ayons prescrit de la Warfarine chaque fois que nous avons décidé de l'opportunité d'un traitement anticoagulant.

Le 2ème lot de malades représente 24 cas. Le tableau ci-joint permet un résumé de ces 24 observations.

N O M S E X E AGE	ETAT PATHOLOGI.	MOTIF du TRAITEMENT	CONDUITE du TRAITEMENT	NATURE DU CONTROLE BIOLOGIQUE	RESULTATS BIOLOGIQUES	RESULTATS CLINIQUES	REMARQUES
Obs. 9 Mme. Sa... Angèle 66 ans	Varices des M.I. et oedème bilatéral préexistant	Embolie pulmonaire (forme asystolique)	Héparine perfusion 600-400-400 Warfarine 20-20-10-10 trois semaines puis 5/1 mois	T.P et TRM au 2e et 6e jour T.P. 1/semaine ensuite	EXCELLENT	guérison simple	0
Obs. 10 Mme. Ch... Simone 42 ans	Accouchée au 12ème jour	Point de côté dyspnée tachycardie possibilité d'E.P. bien que pas d'hémoptysie et rien au niveau des M.I.	Héparine perfusion 600-400 Warfarine 20-10-10 X 20 jours	T.P. au 5e jour puis au 10e et 15e	EXCELLENT (T.P.: 30% au 5e jour	Disparition des signes alarmants	0
Obs. 11 Mr. Le ... Charles 82 ans	Grande sénilité	Grabataire Traitement A.C. à titre systématique	Warfarine 20-10-5-5 1 mois	T.P. au 5e jour	Excellent	Etat inchangé mais pas de complications	Le grand âge ne ne nous a pas semblé une cont indication mais chez ce malade 49 kg les doses ont été moindre
Obs. 12 Mr. Lo ... Léon 48 ans	Infarctus du myocarde au 25e j.	malade en cours de traitement anticoagul.	A ce moment était à l' E.D.: 300mg quotidiens On remplace	T.P. 1/semaine	Excellent T.P.const. entre 25 et 40 %	Bons	0

Obs. 13 Mr. Jo... Henri 55 ans	Coronarite chez un grand fumeur	Angor crises nocturnes	Warfarine 20-10-10 x 15 jours puis 7,5 x 15 jours	T.P. au 5e - 10e et 14e jour	Excellent	Atténuation des douleurs 6 crises par jour, 1 crise tous les 2 jours	R.A.S.
Obs. 14 Mme. Ar.. Simone 26 ans		P.A.D. d'étiologie inconnue	Warfarine 20-20-10 x 10 jours puis 6,25 x 20 jours	T.P. TRH au 4e-8e T.P. au 12e 25e jour	Excellent	Bons	R.A.S.
Obs. 15 Mr. Ma... Jean 48 ans	Infarctus du myocarde au 24e jour	Traitement A.C. systématique	Warfarine 20-10-10-10 puis 5/jours x 25 jours puis 3,33/j	T.P. 5e 9e 16e 25e	Excellent T.P.(5e):35% T.P.(9e):30% T.P.(15e):40% T.P.(25e):25%	R.A.S.	Hématurie abondante au 18e j. malgré TP:40%) Ne consulte pas (voir obs. détaillée).
Obs. 16 Mme. Vi... Ernestine 84 ans	fracture du col du fémur en pseudarthrose	Alitée définitive - oedème des 2 membres inférieurs	Warfarine 10-10-10 puis 5-5-5 puis 3,33 x 1 mois	T.P. 5e 10e 15e	Excellent	Bons	R.A.S. Là encor on a pas tenu compte du grand âge, mais les doses ont été plus faibles: l malade pesait 4
Obs. 17 Mr.Wa.... Raoul 66 ans	Prostatectomie au 6e jour	Traitement A.C. systématique chez un malade corpulent : 86 kg. 1 m.66	Warfarine 20-10-10 1 mois	T.P. 5e TRH 10e 15	Excellent	R.A.S.	R.A.S.

.../..

Obs. 18 Mme Gé... Simone 29 ans	Tachyarythmie chez une mitrale bien compensée	Traitement A.C. systématique avant digitaline	Warfarine 20-10-10 x 5 jours puis 5 mg x 1 mois	T.P. : 5e 10e 18e	Bons	Conformes : pas d'accident au moment du traitement digitalique	R.A.S.
Obs. 19 Mr. Je... Marcel 70 ans	Hémiplégie par ramollt cérébral TA : 20-12	Trait. A.C. systématique	Warfarine 20 - 10 puis 7,5 x 1 mois	T.P. et TRH. 4e 10e 16e 21e	Bons On a recherché un abaissement seulement discret du T.P. 30 à 50 %	Bons	Une HTR modérée et bien compensée nous a pas semblé être une contre-indication.
Obs. 20 Mme Mi... Henriette 47 ans	Alitée pour syndrome grippal	Embolie pulmonaire certaine	Héparine : 600 - 400 Warfarine 40-0-10-10 puis 10/3 semaines	T.P. au 5e 10e 15e	Bons	Excellents	R.A.S.
Obs. 21 Mr. Pé... Anatole 42 ans	Opéré d'une hernie inguinale gauche	au 9e jour apparition de signes de phlébothrombo	Warfarine 50-0-10 puis 12,5/ 20 jours	T.P. : 5e 10e 15e	Bons	Excellents	R.A.S.
Obs. 22 Mr. Gé... Paul 76 ans	Alité pour démence sénile	Traitement A.C. systématique	Warfarine 20-10-5 puis 5 x 1 mois	T.P. : 5e 11e 16e	Bons	Excellents	R.A.S.

Obs. 23 Mr. Ja... Charles 69 ans	Maladie de Vaquez	Signes discrets de phlébothrombose au niveau d'un M.I.	Warfarine 50-0-10 puis 7,5 1 mois	T.P. : 4e 9e 14e 21e	Bons	Excellents	R.A.S. Traitement associé P 32
Obs. 24 Mme Gi... Renée 54 ans	Cancer du corps utérin opéré 3 ans auparavant	Récidive carcinose pelvienne oedème bilatéral des MI à maxi. G.	Warfarine 40-0-10-10 puis 5/1 mois	T.P. : 5e 10e 20e	Bons	Excellent : amélioration importante des M.I.	R.A.S. Traitement associé : Delta-corti et opiacés
Obs. 25 Mr. Ré... Léon 72 ans	Cancer de la prostate évolua nt depuis 3 ans	Alité carcinose pelvienne et urémie	Warfarine 20-10-5 puis 5/12 jours	T.P. : 5e 10e	Bons	DCD d'urémie progressive	R.A.S. traitements associés : - hormones melles - antalgiqu
Obs. 26 Mr. Mé... Jacques 53 ans	Insuff isance mitrale	Traitement digitalique pour cardiopathie en voie de décompensation	Warfarine 40-0-10-10 / 24 jours	T.P. : 5e 12e	Bons	Bons + + ++ = Très bons	R.A.S. Traitement associé : digitaline diurétiques
Obs. 27 Mme Vé... Henriette 68 ans	R.A.S.	P.A.D. vraie d'étiologie inconnue	Warfarine 40-0-10-10- 10 puis : 15/15 jours puis 10/15 j	T.P. : 5e 12e 18e 26e	Bons	Bons, mais retardés jusqu'à l'abaissement suffisant du T.P.	R.A.S. : nécessité d doses anormalement él vées (raiso inconnue).

Obs. 28 Mme Gé... Andrée 27 ans	Enceinte de 5 mois	P.A.D. du M.I. G.	Héparine 600-400-400 x 6 jours puis Warfarine 40-0-10-5 puis 7,5/20 jours	T.P. et TRH. 4e 8e 12e 18e 24e	Bons	Bons	R.A.S. voir observ détaillée c jointe
Obs. 29 Mr. Cé... Jean-Michel 71 ans	Artérite des M.I.	Exagération des douleurs	Warfarine 50-0-10 puis 7,5/2 mois	T.P. 5e 12e 20e 35e 50e	Bons	Excellents sur les S.F.	R.A.S. Traitements associés : vasodilata de synthèse et Héparine 25 mg 2 fo semaine
Obs. 30 Mr. Ga... Mario 79 ans	Congestion pulmonaire	Trait. A.C. systématique chez un alité de grand âge	Warfarine 40-0-10 puis 5/20 jours	T.P. 5e 10e 15e	Bons	Bons	R.A.S. Traitement associés : antibiotiq digitaline
Obs. 31 Mme Ch... Amélia 57 ans	Varices des M.I. avec gros troubles tro phiques	Oedème du M.I. D.	Warfarine 40-0-10-10 puis 10/3 sem.	T.P. 5e 11e 17e	Bons	Excellents	R.A.S.
Obs. 32 Mr. Fo... Jean 52 ans	Traumatisme thoracique fractures de côtes	Embolie pulmonaire au 10e jour	Héparine 600 - 500 Warfarine 50-0-10 puis 7,5/22 jours	T.P. et TRH. 4e 8e 12e 18e	Bons	R.A.S.	R.A.S.

Parmi ces 24 observations, deux nous semblent mériter d'être détaillées quelque peu :

- L'observation nº 15

Mr. Ma ..... Jean, 48 ans.

Quand nous avons commencé notre remplacement, ce malade était au 24ème jour d'un infarctus du myocarde de sévérité moyenne et certain électriquement : jusque là, le traitement avait été essentiellement le grand repos, la théophylline et un bref traitement héparinique, pendant les 5 premiers jours.

Nous avonsinstitué un traitement anticoagulant à long terme : Warfarine 20 mg le 1er jour, 10 les 2ème, 3ème et 4ème jour, puis 5 mg quotidiens.

Résultat biologique excellent : les taux de prothrombine pratiqués au 5ème jour, 9ème, 16ème jour, montrent un abaissement convenable : 35, 30, 40 %.

Puis nous revoyons notre malade au 25ème jour de son traitement : il nous explique qu'il a présenté, une semaine auparavant, une hématurie franche pendant 3 jours, pour laquelle il n'a pas cru devoir faire appel à nous, malgré qu'on l'eut mis en garde, comme il est habituel, au moment de la prescription. Bien plus, il a continué à prendre la dose quotidienne du médicament : 5 mg de Warfarine. Et dans ces conditions - pour le moins inhabituelles - l'hématurie a cessé spontanément en 3 jours.

Bien entendu, nous demandons aussitôt un examen biologique: taux de prothrombine : 25 %, hypocoagulabilité franche : IC = 0,5.

.../...

Nous avons donc maintenu le traitement anticoagulant, mais en réduisant légèrement les doses : 5 mg deux jours consécutifs, rien le 3ème. Il n'y eut aucun nouvel incident.

Cette hématurie survenant alors que la dose d'entretien efficace semblait déterminée, et que précisément les taux de prothrombine pratiqués avant et après montraient un abaissement raisonnable (respectivement 40 et 25 %) est surprenante. Il nous semble qu'il faille retenir une tare viscérale associée : en l'occurence une insuffisance hépatique.

Il s'agit, en effet, d'un éthylique avoué, porteur d'un gros foie, et les examens fonctionnels hépatiques que nous avons demandés ultérieurement nous ont confirmé cette hypothèse.

Une notion est à retenir : c'est la nécessité d'un examen préalable du taux de prothrombine avant tout traitement anticoagulant, lorsqu'on a des raisons de soupçonner une tare viscérale, en particulier une insuffisance hépatique.(6)

- L'observation nº 28

Madame Gé..... Andrée, 27 ans.

Cette malade nous a posé un problème thérapeutique difficile :

Elle avait déjà présenté dans les suites de son dernier accouchement une phlébite de la jambe gauche qui avait laissé quelques séquelles trophiques. Or, troisième pare et à nouveau enceinte de 5 mois, elle présente en quelques jours un tableau complet de phlegmatia alba dolens, au niveau de cette même jambe gauche.

.../...

Fort gênée du fait de sa grossesse, nous instituâmes d'abord un traitement héparinique. Mais les conditions matérielles se prêtant mal à la pose d'une perfusion, nous avons prescrit des injections intraveineuses discontinues : 600 mg le 1er jour, 400 mg les jours suivants - Au 6ème jour de ce traitement, l'état local restait inchangé, la malade fébrile, tachycardique et angoissée ; de plus, le mauvais état des veines des membres supérieurs rendait difficile la poursuite de ce traitement.

Nous décidâmes donc de donner de la Warfarine : 40 mg le 1er jour, rien le second, 10 mg le 3ème, 5 mg le 4ème. Ultérieurement : 7,5 mg. Bien entendu, nous avons surveillé particulièrement cette malade mise au repos strict au lit et aux antispasmodiques de synthèse.

Ce fut un succès incontestable : sur le plan biologique un abaissement convenable de la prothrombine. Sur le plan clinique, la disparition en 10 jours de l'oedème, un peu plus tard de la fièvre et de la tachycardie. Il n'y eut aucun incident et la grossesse s'est continuée normalement.

Cette observation montre donc que la grossesse n'est pas une contre-indication absolue et que lorsque l'indication d'un traitement anticoagulant est impérative, la prescription de Warfarine est possible, à condition d'une surveillance redoublée.

.../...

Outre l'intérêt particulier de certaines de ces 24 observations de notre expérience de médecin praticien, leur analyse permet les remarques suivantes :

- Les malades :

Nous avons traité 14 hommes et 10 femmes.
Les âges extrêmes sont : 26 et 84 ans.
L'âge moyen : 59 ans.

Nous n'avons pas retenu les contre-indications liées au grand âge. Contrairement à l'bpinion classique (24) nous pensons avec certains (61) qu'il n'y a pas de raison valable de refuser aux vieillards le bénéfice des anticoagulants dans certaines conditions : trois fois nos malades ont dépassé 75 ans (Obs. 11, 16, 30) sans aucun incident.

- Les motifs du traitement anticoagulant :
furent de deux ordres :
- Traitements curatifs : 15 dont :
Phlébite et oedème d'origine veineuse (7), artérite des membres inférieurs (1), infarctus du myocarde (3) embolie pulmonaire (2), insuffisance cardiaque (2).

- Traitements préventifs : 9 : sujets alités pour : Sénilité (3), affections intercurrentes (4), interventions chirurgicales (2).

- Les contrôles biologiques :
furent très variables, mais en général réduits.

Bien souvent, les conditions étaient telles que nous n'avons pu obtenir qu'un contrôle du seul taux de prothrombine vers le 5ème jour, sa répétition étant ensuite fort espacée. Et souvent aussi, nous avons dû nous contenter de la seule mesure du temps de Quick.

.../...

- La posologie :

La lecture du tableau montre une différence importante entre les premières et les dernières observations.

Pour les 11 premiers malades, nous avons continué à prescrire la Warfarine, ainsi que nous en avions pris l'habitude au cours de notre expérience hospitalière. Soit, en général : 20 mg le 1er jour, 10 mg les jours suivants.

Mais, entre deux remplacements, la lecture d'articles de maîtres qui font autorité, nous a fait changer quelque peu dans cette manière de faire (6, 49, 50, 73, 91) = selon ceux-ci, la prescription d'une " dose de charge " aurait un double intérêt : le raccourcissement du temps de latence et, peut-être, l'abaissement de la dose moyenne efficace d'entretien. Tenant pour acquises ces notions, nous avons donc prescrit dès lors : 50 mg le 1er jour, (40 chez la femme), rien le second, 10 mg les jours suivants.

Nous n'avons pas pu - faute de moyens suffisants - confirmer le raccourcissement du temps de latence, qui demeure l'avantage principal de cette manière de prescrire. Mais sur le plan purement clinique, cette posologie nous a donné pleine satisfaction. Il n'y eut aucun incident thérapeutique.

- Les résultats :

Sur les 15 traitements curatifs, ils furent constamment bons et souvent même excellents.

Sur les 9 traitements préventifs, ils sont plus difficiles à interprêter. Ce qui est certain, c'est qu'aucun de ces malades chez lesquels nous avions des raisons de redouter des complications thrombo-emboliques, n'a présenté ces manifestations.

Il n'y eut qu'un accident thérapeutique d'ailleurs bénin (obs.15) : une hématurie sur laquelle nous nous sommes étendus par ailleurs.

.../...

CONCLUSIONS

Malgré le nombre relativement modeste des cas, cette étude nous a semblé intéressante à rapporter parce qu'il s'agit d'un travail strictement personnel, et parce que nous avons pu transposer immédiatement en médecine praticienne, les enseignements reçus de la médecine hospitalière.

Cette expérience venant après les articles concordants de nombreux auteurs qui font autorité (50,69,91) nous a confirmé l'intérêt de l'utilisation de la warfarine. Elle ne représente pas un tournant révolutionnaire dans l'usage des anticoagulants, puisqu'il s'agit encore d'une antivitamine K, avec ses avantages, mais aussi ses inconvénients. Mais dans ce cadre, il nous a semblé que la warfarine réduit ces inconvénients au minimum :

1°) La tolérance gastrique fut excellente : une seule fois sur nos trente-deux observations (Obs. N° 5), nous avons noté des troubles digestifs. Mais les antécédents biliaires de cette malade ont joué probablement un rôle majeur dans cette intolérance ; celle-ci fut d'ailleurs toute relative puisque, ultérieurement, un traitement prolongé avec la warfarine fut institué et parfaitement toléré.

2°) Le début de l'action de la warfarine apparaît dans des délais comparables aux autres anticoagulants, lorsqu'on emploie une posologie comparable. Mais récemment, on a montré (6, 49, 73, 91) que son action étalée permettait en médecine l'emploi d'une "dose de charge" pour le commencement du traitement. La "dose de charge" réduit nettement le délai de l'obtention d'une hypocoagulabilité efficace : quarante-huit heures. Ce qui est une commodité appréciable, puisque cela réduit au minimum la durée du traitement héparinique de départ, qu'on reste contraint d'instituer en cas d'rugence.

.../...

3°) Il n'y eut pas un seul cas de "résistance" à la warfarine, sur nos trente-deux observations. Au contraire, par deux fois (Obs. N° 2 et 5), nous avons obtenu un résultat favorable après échec de l'Ethyldicoumarol.

4°) Nous n'avons observé aucune "évasion" sur nos trente-deux observations. Cela est certain pour notre groupe de huit malades traités en milieu hospitalier : le contrôle biologique régulier a montré, en effet, qu'une fois terminée la dose d'entretien efficace, jamais l'abaissement de la prothrombine n'est sorti des limites souhaitées. Pour le groupe des vingt-quatre malades traités en ville, la certitude n'est pas possible du fait de l'irrégularité des contrôles biologiques. Cependant, tels quels, ceux-ci nous donnèrent alors constamment des résultats favorables et, sur le plan clinique, il est intéressant de noter que jamais on n'observa d'incident en rapport avec une insuffisance de traitement.

5°) Une autre qualité de la warfarine est la simplicité de sa posologie : la dose quotidienne est prescrite en une seule fois, ce qui diminue les risques d'erreur matérielle au cours des traitements ambulatoires, cause non négligeable d'accidents.

6°) Surtout - et c'est là que se situe, à notre sens, la supériorité essentielle en médecine praticienne de la warfarine sur les autres antivitamines K - elle a une assez bonne "prévisibilité" d'action.

Notre expérience rejoint ici les conclusions de nombreux auteurs (91). Hormis des cas particuliers ou des contre-indications classiques, cette constance d'action remarquable nous a permis en médecine de ville, une fois la dose d'entretien établie, de maintenir une hypocoagulabilité stable, cela malgré un nombre de contrôles biologiques réduit : en pratique, une dose standard au début : 40 à 50 mg le premier jour chez

.../...

l'homme (30 à 40 mg chez la femme), rien le second jour, 8 à 10 mg quotidiens les jours suivants. Premier contrôle : au 4ème ou même au 5ème jour, ce qui suffit pour donner une idée de la réponse du complexe thrombino-formateur à la warfarine et permettre de déceler les susceptibilités individuelles, et enfin de se faire déjà une idée de la dose quotidienne d'entretien.

Le fait que la même dose entraîne chez nos trente-huit malades un degré d'hypocoagulabilité semblable d'un jour à l'autre (pas d'évasion) et sensiblement aussi d'un malade à l'autre (constance d'action) est la notion qui conditionne la sécurité du traitement. Cette double qualité est valable aussi bien pour le traitement de départ que pour les traitements d'entretien : il est remarquable d'ailleurs que dans nos trente-deux observations, la dose efficace d'entretien est restée dans les limites étroites de cinq à dix milligrammes par jour, ce qui témoigne encore d'une grande constance d'action.

On ignore les raisons de cette prévisibilité d'action; mais probablement est-elle liée à l'action particulièrement étalée de la warfarine, ainsi que l'ont montré les études expérimentales.

7°) Un dernier point est essentiel : le parallélisme entre le degré d'abaissement du complexe prothrombinique (temps de Quick) et l'importance de l'hypocoagulabilité globale (test de tolérance à l'héparine in vitro, thrombélastogramme).

Les études théoriques sont formelles sur ce point ( ), et nous en avons eu confirmation au cours de notre expérience hospitalière (Obs. N° 1 à 8 et courbes N° 1 à 8). La conséquence pratique est importante : en médecine de ville, nous avons pu nous contenter, dès le

.../...

second examen, de la seule mesure du temps de Quick, comme le font les cliniciens américains. Contrôle biologique espacé du fait d'une bonne "prévisibilité" d'action. Contrôle réduit très vite à la mesure du temps de Quick (6). On conçoit que ce contrôle soit moins astreignant et moins onéreux, toutes considérations non négligeables en médecine praticienne.

8°) Il est bien évident que nous ne prônons nullement cette manière de faire comme "idéale". Mais lorsqu'il y a une indication impérieuse à instituer un traitement anticoagulant, et qu'on ne peut malheureusement pas disposer d'un contrôle biologique suffisant, il nous a semblé que l'emploi de la warfarine suivant la posologie que nous avons indiquée réduisait notablement les risques : sur nos trente-deux observations, deux incidents seulement sont à signaler : une métrorragie (Obs. N° 6), alors que l'abaissement du taux de prothrombine n'était pourtant qu'à 25 % ; une hématurie au cours d'un traitement ambulatoire en ville (Obs. N° 15), sans qu'on ait pu mesurer l'état de la crase sanguine à ce moment. Dans les deux cas, existait en fait une autre cause : traitement par la phénylbutazone dans le premier cas, existence d'une insuffisance hépatique dans le second.

C'est-à-dire qu'on ne saurait, même par la warfarine, mésestimer certaines contre-indications d'ailleurs classiques ou, tout-au-moins, s'entourer alors de grandes précautions. Il s'agit d'un état somatique préexistant : grossesse, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ulcère gastroduodénal, hypertension artérielle sévère, plaies opératoires dont l'hémostase n'est pas certaine ; ou encore de traitements associés : pyramidon, salicylés à doses fortes, phénylbutazone, antibiothérapie orale prolongée. Par contre, nous n'avons pas retenu la contre-indication liée au grand âge (Obs. 11, 16, 30).

Ainsi, après les enseignements tirés de l'expérience hospitalière, l'utilisation en médecine praticienne nous a confirmé la grande maniabilité de la Warfarine.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMIEL (C) - Les traitements anticoagulants au long cours. La Vie Médicale. N° 7 - Juillet 1959 - p.651.

2 - ATWOOD (W.H.Jr) et MEYER (O.O) - management of patients receiving warfarin sodium (coumadin) thérapy with prothrombin time determination at 3-days intervals. Am. J. Med. Sci., 238, 720 1959.

3 - BAER (S), M. D. YARROW (M. WILLIAM), M.D.KRAVITZ. (Charles), M.D. and MARKSON (Victor). Philadelphia. Clinical experiences with warfarin (coumadin) sodium as an anticoagulant. J.A.MA - Juin 1958.

4 - BARKER (W.W.) The clinical use of dicoumarol. Med. Clin. North-Americ. 29 : 929. 1945.

5 - BAY (P.G.) Les accidents de la thérapeutie par la dicoumarine. Thèse Paris, 1947.

6 - BEAUMONT (J.L). Le traitement anticoagulant - Théorie et pratique. Rev. du Praticien X, N° 11 ; 1147 - 1156 avril 1960.

7 - BEAUMONT (J.L), MAURICE (P.), ROGOWSKY (M.) et LENEGRE (J) Les accidents du traitement anticoagulant (d'après l'étude de 450 malades soumis à cette thérapeutique). Sem. des Hôp. Paris 28. 1952.

8 - BEAUMONT (J.L.), SCEBAT (L.) et LENEGRE (J.). La prophylaxie des thromboses et des embolies par le traitement anticoagulant prolongé. Sem. Hôp. Paris 30 - 3467, 1954.

.../...

9 - BEAUMONT (J.L.), TARRIT (A) - Mécanisme des accidents hémorragiques observés au cours de 1500 traitements anticoagulants. C.R. du Congrès de Bâle, 1954.

10 - BROWN (A) and DOUGLAS (A.S) - Anticoagulants and anticoagulant thérapy. A.review . Glascow Med. 33 : 225, 1952.

11 - BROWN (K.W.G.) and MAC MILLAN (R.L) - Choice of anticoagulant - Am. J.M. Sc. 227 : 526, 1954.

12 - BUKIET (V.) Nomenclature des facteurs de coagulation, Le concours Med. 28.5.60, D'après Deutsch Med. Worsch. 25.8.59 - p. 1790.

13 - BROTMAN (I.) Am. J. Cardiol. 1 : 260, 1958.

14 - CLATANOFF (D.W.), TRIGGS (P.O.), MEYER (O.O) : Clinical enperience with coumarin anticoagulants warfarin and warfarin sodium. A.M.A. Arch. Int. Med. 94, 213 - 220, 1954.

15 - CLATANOFF (D.W.), MEYER (O.O) - FURTHER observations on use of warfarin sodium in anticoagulant thérapy. A.M.A. Arch. Int. Med. 97, 753, 1956.

16- CHARLES (A.L), STEPHENS (Jr.) Anticoagulant thérapy in Private practice - Circulation, 9 : 683, 1954.

17 - CLOAREC (M.) Pourquoi un nouvel anticoagulant : la warfarin. Sem. Hôp. Paris. Février 1960.

18 - CLOETENS (W.), TENZER (Ch.), HABAY (G.) et MASCART (Ph) Le traitement anticoagulant est-il dangereux ? Act. Clin. Belgic. 7 : 185 - 1952.

19 - COSGRIFF (S.W.), the Effectiveness of an oral Vitamin K_1 in controlling excessive hypoprothrombinemia during anticoagulant therapy - Ann. Int. Med. 45 : 14 - 1956.

20 - COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY, A.M.A. : J.A.M.A. 159 : 1297 - 1955.

.../...

21 - DAUFORD (H.G.), JUERGENS (J.L), BARKER (N.W.) - (Mayo Found. Rochester. Minn) - Clinical experience with orally administered warfarin sodium. Proc. Staff. Meetg. Mayo Clin U.S.A. 33, N° 14, 359 - 63 - 1958.

22 - DEDICHEN (J.) - Long term anticoagulant treatment of cardiovascular disorders with Phenylindanedione - Scand. J. Clin. and Labo. Invest. 5 : 324 - 1953.

23 - FAVRE-GILLY (J.) - Les traitements anticoagulants ambulatoires. Rev. du Praticien 8- 33 - 3787 - 1958.

24 - FOLEY (W.T.) - The use of anticoagulants in geriatrics. Geriatrics 10, 299 - 1955.

25 - FREEMAN (D.J.) and MEYER (O.O) - Rectal Administration of warfarin (coumadin) sodium, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92 : 52 - 1956.

26 - FREMONT (R.E.) et JAGENDORF (B.) Clinical observations on use of warfarin (coumadin) sodium, a new anticoagulant. J.A.M.A. 165 : 1381, 1957.

27 - FRILEUX (C.) Traitement anticoagulant au long cours des maladies artérielles des membres. Thérapeutique - Sem. Hôp. Paris N° 7, pp. 615-617 , 1959.

28 - GIRAUD (G.), CAZAL (P.), LATOUR (H.), IZARN (P.), LEVI (A.) et PUECH (P.) - Les accidents du traitement des thromboses veineuses par le dicoumarol ou ses dérivés. Montpellier Med. 39-40 : 639, 1951.

29 - GOODMAN (D.H) - Experience with a new anticoagulant : coumadin (warfarin) sodium. Arizona Medicine 13, 10, 389 - 1956.

30 - HELLEM (A.J.) Long term anticoagulant therapy : Practical accomplishment difficulties and results. Nordisk Med. 48 : 1558 - 1952.

.../...

31 - HOLMES (R.W.) and LOVE (J) - Suicide attempt with warfarin bishydroxycoumarin - like rodenticid - J.A.M.A. 148 : 935 - 937 , 1952.

32 - HOWELL (W.H) Théories of blood coagulation. Physiol. Rev. 15, 435, 1935.

33 - IKAWA (M), STAHMANN (M.A), LINK (K.P) - Studies on 4-Hydroxycoumarins : V. The condensation of α-β-Unsatureted Ketones with 4-Hydroxycoumarin - J. Am. Chem. Soc. 66, 902-906, 1944.

34 - KERRIN (H.F), GUIDOT (J.), and WILHEM (S.K) - Clinical experiences with the anticoagulant coumadin (warfarin) sodium, Angiology 8 : 302 - 1957.

35 - LANGE (P.F) and TERVEER (J) : Warfarin poisoning Report of 14 cases. U.S. Armed Forces M.J. 5 : 872 - 877, 1954.

36 - LARERE-JAMINAIS (J) : Essais expérimentaux et cliniques d'un nouvel anticoagulant, le 3(1-phényl-propyl) 4-oxycoumarine. Thèse de Lille, 1955.

37 - LECOMTE DES FLORIS (R), RICHON (J) et BOURCIER (R) - Le warfarin sodique : ses propriétés anticoagulantes, son application en thérapeutique. Gaz. Med. de France 17 - 1960.

38 - LENEGRE (J) et BEAUMONT (J.L) Traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine rebelle. Presse Médicale 60 : 1395, 1952.

39 - LINK (K.P) et coll. Anticoagulant activity and structure in the 4-Hydroxycoumarin group. J. Biol. Chem. 153 : 5, 1944.

40 - LINK (K.P) The discovery of dicoumarol and its sequels presentated at the N.Y. Academy of Med. under the auspices of the section on medicine and the N.Y. Heart ass. on the Programm. "The Historical and Physiological Aspects of anticoagulants", Feb. 25, 1958.

.../...

41 - LUND (E.) Long term dicoumarol therapy in thrombo-embolic conditions, especially coronary thrombosis. Acta Medic. Scand. 146 : 4 - 1953.

42 - MAC DEVITT (E), CARTER (A), GATJE (B.W), FOLEY (W.T) and WRIGHT (I.S) - Use of anticoagulants in treatment of cerebral vascular disease. J.A.M.A. 166; 592 - 1958.

43 - MANCHESTER (B) and PUTNAM (L.E) - New antithrombotic agent, scientific exhibit, presented at the 106th. Annual meeting of the American Medical Association, New-York, 1957.

44 - MARCHAL (G), LEROUX (M.E) et SAMAMA (M) Algérie Médicale 1 - 1959.

45 - MARCHAL (G) et SAMAMA (M) Pathologie et biologie 1960.

46 - MENTZERC - Anticoagulants du type coumarinique. Aperçu historique. Thérapie 10 : 2214-24, 1955.

47 - MILLIKAN (C.H), SIEKERT (R.G), and WHISNANT (J.P) - Anticoagulant therapy in cerebral vascular disease. J.A.M.A. 166 : 587, 1958.

48 - MORAUX (J.) - Recherches biologiques dans diverses séries d'anticoagulants de synthèse. Thèse Doct.Sc. Nat. Lyon 1956.

49 - MOUQUIN (M.), MARCHAL (G), SAUVAN (R.), SAMAMA (M.), LEROUX (M.) et RICHON (J.) - La Presse Méd.66 : 1703,1958

50 - MOUQUIN (M.) SAUVAN (R.), RICHON (J.), SAMAMA (M.), LIOZON (F.) et LEBORGNE (P.) - Le traitement anticoagulant par la warfarine sodique en cardiologie - A propos de 63 observations - La Presse Médicale 28 : 1079-1082, 1960.

51 - NEIL (E.C.), MOON (R.Y),and VANDER VEER (J.B) Clinical Evaluation of New Anticoagulant "Sintrom" - Circulation 15 : 713-720, 1957.

.../...

52 - NICHOL (E.S.), PHILLIPS (W.C.), VALENTINE (E.J.)
Anticoagulants in heart disease -
M. Clin. North America 38 : 399, 1954

53 - NICOLA (P.de) - Presents aspects of anticoagulants.
Rev. Hematol. 10 : 2.404-12 - 1955

54 - NICOLA (P;de) - Observations sur l'administration intraveineuse des anticoagulants dicoumariniques - Schweiz Méd. Wchschr. 85 : 1097 - 1955.

55 - NICHOLSON (J.H.), LEAVITT (I.), Coumadin (Warfarin) sodium. A New anticoagulant, New England J.Med.255-491, 1956.

56 - NICHOLSON (J.H.) - Clinical experiences with anticoagulants. A Comparison of Coumadin (Warfarin) Sodium and Dicumarol (Bishydroxycoumarin) Angiology 8 : 456, 1957.

57 - OLWIN (J.H.) and KOPPEL (J.L.) A.M.A. Arch.Int.Med. 100 : 842, 1957.

58 - OVERMAN (R.S.) and coll. - Studies on the Hémorrhagic Sweet Clover disease : XIII. Anticoagulant Activity and Structure in the 4 - Hydroxycoumarin group.
J. Biol.Chem. 153 : 5 - 24 - 1944.

59 - PARAF (J.), SERVE et ROBINEAUX (R.)
Accidents hémorragiques après traitements par le dicoumarol. Soc.Méd.Paris, 444, 1948.

60 - PASTEUR-VALERY-RADOT, MILLIEZ (P.) et RATHERY (M.)
Du danger de certaines spécialités à base de dihydroxy-
c coumarine employées dans la thérapeutique courante.
Soc. Méd. Hôp.Paris 63 : 405, 1947.

61 - PEQUIGNOT (H.), BOYER (C.H.) et TRIBOULLOY (M.) -
Le traitement anticoagulant chez les grands vieillards
Le Concours Médical 1 : 31 - 41, 1959.

.../...

62 - POLLOCK (B.E.) - Clinical Expérience with Warfarin (Coumadin) Sodium - A new anticoagulant . J.A.M.A. 159 - 1094 - 1955

63 - POLLOCK (B.E.) - The Early Management of myocardial infection. J.A.M.A. 161 : 404, 1956.

64 - PORTER (R.R.), RICHARDSON (D.) and MAUCK (M.P. Jr.)- Clinical Expériences with the Anticoagulant Warfarin Sodium ("Coumadin Sodium"), Virginia Méd.Monthly, 1960.

65 - POWERS (J.S. Jr.) - Toxicity of dicoumarol : review of litterature and report of two cases. Ann. Int.Med : 32 : 146, 1950.

66 - PRIOR (I.A.M.) - Anticoagulant studies with "Marcoumar" a new Coumarin Derivative. British Med.J.4945 :944,1955.

67 - QUICK (A.J.) - Clinical Application of Hippuric Acid and Prothrombin Tests. Am. J.Clin.Path,10:222-223, 1940.

68 - RAINIE (R.C.) - Complications of anticoagulant thérapy Review of the Litterature and report of a case The New England J.of Med. : 810, 1954.

69 - RAVINA (A.) - Un nouvel anticoagulant de synthèse : la Warfarine - La Presse Médic. 64-19 : 433, 1956.

70 - RAYNAUD (R.), BERNARSCONI (P.), BROCHIER (M.) - Le traitement anticoagulant au long cours. Semaine des Hôp. de Paris 33,40 : 2624 - 33, 1957.

71 - RAYNAUD (R.) et BROCHIER (M.) - Les accidents hémorragiques des traitements anticoagulants - Algérie Médicale, 1 : 21-28, 1959.

72 - RAYNAUD (R.) , BROCHIER (M.) et TADEI (A) - Remarques sur les effets d'un anticoagulant : la Warfarin - Algérie Médicale, 63,5, 1959

73 - RICHON (J.), LECONTE DES FLORIS (R.) - La médication anticoagulante. Le Concours Médical N° 39,40,41, 42, 1960.

.../...

74 - RODMAN (T), RYAN (Ch.S), PASTOR (V.H) and HOLLENDONNER (M.J) - A comparative study of four prothrombinopenic anticoagulant drugs. I properties. II Clinical Study - Am. J. Med. 27 : 411 et 415 , 1959.

75 - ROSKAM (J) - L'hémostase spontanée. Masson Ed. Paris 1951.

76 - RUSSEK (H.I) and ZOHMAN (B.L) - Selection of patients for anticoagulant therapy in acute myocardial infarction. Am. J. M. Sc. 228 : 133, 1954.

77 - SCHAPIRO (S) Warfarin sodium derivative (coumadin sodium) An intravenous hypoprothrombinemia. Inducing agent. Angiology - 4 : 370 - 1953 et Kausas Med. Soc. 55 : 687, 1954.

78 - SCHAPIRO (S) - Anticoagulant therapy. Surg. Clin. N. A. 361, 1956.

79 - SCHAPIRO (S) and CIFERRI (F.E) Intramuscular administration of the anticoagulant warfarin sodium (coumadin) J.A.M.A. 165 : 1377, 1957.

80 - SCHAPIRO (S), LISKER (R), LICHTMAN (A.M), and JOSEPHSON (A.M) - Comparative clinical study of coumadin sodium and dicumarol in patients with thromboembolic diseases. Am. Heart J. 55 : 66 - 1958.

81 - SEIDMAN (M), ROBERTSON (D.N) and LINK (K.P). Studies on 4-Hydroxycoumarins : acetylation of 3-(alpha-phenyl-beta-acetylethyl) 4-hydroxycoumarin. J. Am. Chem. Soc. 72 : 5193 - 1950.

82 - SCHLACHMAN - Echec de la thérapeutique anticoagulante dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Ann. Med. Int. 46 : 728-735, 1957.

83 - SCHEEL (L.D), WRU (D.), and LINK (K.P) 4-hydroxycoumarin anticoagulants, in abstracts of papers, 116 th Meeting american chemical society, Atlantic city, 1949.

.../...

84 - SOULIER (J.P) et LE BOLLOCH (A.G)
Le test de tolérance à l'héparine in vitro.
Rev. d'hématologie, 5 : 148 , 1950.

85 - TAZRIT (A) - Les accidents hémorragiques du traitement anticoagulant ; d'après l'analyse de 1500 traitements. Thèse Paris 1955.

86 - TOOHEY (M) - Antagonisme entre la vitamine K et les autres anticoagulants : dicoumarol, tromexan et phénylindanedione. British Med. J. 2 : 687, 1952.

87 - TOOHEY (M) et coll. - Clinical experience with warfarin sodium - Brit. Med. J.11 : 892-893, 1958.

88 - TRUMBLE (E.A) - Clinical experience with intramuscular warfarin sodium (coumadin sodium) - Chir. Gyne. Obstetr. U.S.A. 107, N° 3 : 303, 1958.

89 - TULLOCH (J) and WRIGHT (I.S.)-Long term anticoagulant therapy. Circulation 9 : 823 - 1954.

90 - VAN VIEN (A), et VEROFF (R.) - Le traitement des thromboses veineuses par un nouveau dérivé de la coumarine : la 3(1'phénylpropyl)-4-Hydroxycoumarine.
La Presse Méd. 62, N° 71 : 1477, 1954.

91 - VIGNALOU (J), BECK (H.), LALANNE (F.), LASSABLIERE (C.)-L'emploi de la coumadine en thérapeutique anticoagulante.
Thérapie 15 : 103 - 109, 1960.

92 - WINTERSTEIN (A.), LARRIEU (M.J.) - Control of anticoagulant treatment. Symposium on the progress in anticoagulant therapy - Amsterdam.
Thrombosis et diathesis hoemorrhagied Vol.II-N° 5 - 546-581, 1958.

93 - WOLFF (J.M), BARKER (N.W), GIFFORD (R.W) et MAHN (F.D) Experience with a new intravenous coumarin anticoagulant (warfarin sodium derivative). Proc. Staff. Meet, Mayo clin. 28 : 489-497, 1953.

.../...

94 - WRIGHT (I.S), MARPLE (C.D) and BECK (D.F) - Myocardial infarction : clinical manifestations and treatment with anticoagulant : study of 1031 cases, report of committee on anticoagulants, published for. American Heart Association, New-York. 1954.

95 - YARROW (W), BAER (S.), KRAVITZ (C) and MARKSON (V) - A preliminary report on sodium warfarin (coumadin) - J. Albert Einstein Med. Ctr. 5 : 205, 1957.

ooOoo